

**Schwankungen des Serumspiegels
des Luteinisierenden Hormons bei
Normalpersonen und die Wirkung des
synthetischen Luteinisierungs-hormon-
Releasing-Faktors auf den Serumspiegel
des Luteinisierenden Hormons**

Ingrid Seyfarth-Metzger

1976

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. E. Buchborn

Schwankungen des Serumspiegels des Luteinisierenden Hormons
bei Normalpersonen und die Wirkung des
synthetischen Luteinisierungs-hormon-Releasing-Faktors auf den
Serumspiegel des Luteinisierenden Hormons

vorgelegt von

Ingrid Seyfarth-Metzger

aus

Neu-Ulm

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Scriba
Mitberichterstatter: Professor Dr. Buchborn
Dekan: Professor Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.7.76



Mein Eltern, ich mag Euch beide
mit sehr besonderer Liebe, ist die Überzeugung, dass Ihr
auf mich einwirken werdet.

Meinen Eltern

Mein Eltern, ich mag Euch beide
mit sehr besonderer Liebe, ist die Überzeugung, dass Ihr
auf mich einwirken werdet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554616_0082

Herrn Professor Dr.med. P.C. Scriba
gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas
und seine geduldige Hilfsbereitschaft.

Herrn Privatdozent Dr.med. A. Souvatzoglou
möchte ich ganz herzlich für seine großzügige Hilfe danken,
vor allem bei der Lösung vieler konkreter Probleme, für seine
Anregungen und für seinen regen Anteil an dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

A EINLEITUNG

B METHODENTEIL

- 1 Die radioimmunologische Bestimmung des Luteinisierenden Hormons
 - 1.1 Die Durchführung der radioimmunologischen Bestimmung des Luteinisierenden Hormons
- 2 Die Auswahl der Probanden
- 3 Zusammensetzung des Kollektivs
- 4 Gewinnung der Proben
 - 4.1 Gewinnung der Proben für die Bestimmung der basalen LH-Werte von Normalpersonen
 - 4.2 Gewinnung der Proben für die Bestimmung der LH-Konzentration nach Injektion von LRF
- 5 Luteinisierendes Hormon-Releasing-Faktor

C ERGEBNISSE

- 1 Antwort auf die Stimulation mit LRF
- 2 Profile der Serum-LH-Tagesschwankungen

D DISKUSSION

- 1 Die Wirkung des synthetischen LRF auf die Freisetzung von LH bei Männern und Frauen
- 2 Serum-LH-Tagesschwankungen über 4 Stunden

E ZUSAMMENFASSUNG

F LITERATURVERZEICHNIS

Abkürzungen:

FSH	Follikelstimulierendes Hormon
HGH	menschliches Wachstumshormon
LH (ICSH)	Luteinisierungshormon (Interstitielle Zellen Stimulierendes Hormon)
LRF (LH-RF)	Luteinisierungshormon-Releasing-Faktor
TSH	Thyreotropes Hormon

A EINLEITUNG

Durch die Entwicklung von Methoden der Empfängnisverhütung durch Ovulationshemmer hat das Interesse an den Regelmechanismen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse erheblich zugenommen. Außerdem führten klinische Beobachtungen zu der Annahme, daß der sekundäre Hypogonadismus ein Frühsymptom von Hypophysentumoren darstellt (1).

"Unfortunately this system is very complex, with numerous feedback systems serving to compensate for deficiencies or excesses in the serum levels of the hormones involved, and attempts to disrupt it not only interfere with fertility but also affect normal compensatory mechanisms" (2).

Seit etwa 50 Jahren nimmt man an, daß die Hypophyse unter dem Einfluß von Substanzen steht, die im Gehirn hergestellt werden und durch die Pfortadergefäße des Hypophysenstiels in die Hypophyse transportiert werden.

Durch die Entwicklung des Radioimmunoassay als einer Methode, die spezifisch auch geringste Mengen eines Hormons erfaßt, nahm die Erforschung der Regelmechanismen der gonadotropen Hormone einen großen Aufschwung.

So konnte nachgewiesen werden, daß die schnelle intravenöse Injektion von aus dem Hypothalamus extrahiertem gereinigtem LRF zu einem raschen Anstieg der Konzentration des Serum-LH führt (2).

Ein weiterer wesentlicher Schritt war die Strukturaufklärung und Synthese des Decapeptids durch eine Arbeitsgruppe um Schally (3).

Unsere Aufgabe war es, dieses synthetische LRF klinisch zu erproben und damit die Voraussetzungen seiner diagnostischen und therapeutischen Anwendung zu klären. Das synthetische LRF erlaubt es, Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse genauer zu untersuchen und zu erfassen.

Eine weitere Aufgabe war die radioimmunologische Bestimmung des Serum-LH-Spiegels von Normalpersonen über 4 Stunden.

Vernon hatte berichtet "One of the more recent, although indirect, indications of hypothalamic involvement in gonadotropin secretion has been revealed by the analysis of dynamic changes in serum LH. In castrated monkeys, rats and sheep, and in intact men, women, and sheep, serum LH patterns reveal periodic brief "spurts" of LH release followed by periods of little or no hormone secretion. Depending on the species, these limited periods of LH release occur with striking regularity at intervals ranging from 30 min to 4 hr." (2).

Ebenso hatte Nankin (4) von spontanen LH-Anstiegen bei Untersuchung der Serum-LH-Tagesprofile berichtet. Diese Ergebnisse wollten wir überprüfen.

Beide Tests, die LRF-Stimulation von LH und die Bestimmung der Tagesprofile von Serum-LH, eröffnen neue Möglichkeiten der Diagnostik der Funktionsfähigkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse.

A EINLEITUNG

Durch die Entwicklung von Methoden der Empfängnisverhütung durch Ovulationshemmer hat das Interesse an den Regelmechanismen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse erheblich zugenommen. Außerdem führten klinische Beobachtungen zu der Annahme, daß der sekundäre Hypogonadismus ein Frühsymptom von Hypophysentumoren darstellt (1).

"Unfortunately this system is very complex, with numerous feedback systems serving to compensate for deficiencies or excesses in the serum levels of the hormones involved, and attempts to disrupt it not only interfere with fertility but also affect normal compensatory mechanisms" (2).

Seit etwa 50 Jahren nimmt man an, daß die Hypophyse unter dem Einfluß von Substanzen steht, die im Gehirn hergestellt werden und durch die Pfortadergefäße des Hypophysenstiels in die Hypophyse transportiert werden.

Durch die Entwicklung des Radioimmunoassay als einer Methode, die spezifisch auch geringste Mengen eines Hormons erfaßt, nahm die Erforschung der Regelmechanismen der gonadotropen Hormone einen großen Aufschwung.

So konnte nachgewiesen werden, daß die schnelle intravenöse Injektion von aus dem Hypothalamus extrahiertem gereinigtem LRF zu einem raschen Anstieg der Konzentration des Serum-LH führt (2).

Ein weiterer wesentlicher Schritt war die Strukturaufklärung und Synthese des Decapeptids durch eine Arbeitsgruppe um Schally (3).

Unsere Aufgabe war es, dieses synthetische LRF klinisch zu erproben und damit die Voraussetzungen seiner diagnostischen und therapeutischen Anwendung zu klären. Das synthetische LRF erlaubt es, Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse genauer zu untersuchen und zu erfassen.

Eine weitere Aufgabe war die radioimmunologische Bestimmung des Serum-LH-Spiegels von Normalpersonen über 4 Stunden.

Vernon hatte berichtet "One of the more recent, although indirect, indications of hypothalamic involvement in gonadotropin secretion has been revealed by the analysis of dynamic changes in serum LH. In castrated monkeys, rats and sheep, and in intact men, women, and sheep, serum LH patterns reveal periodic brief "spurts" of LH release followed by periods of little or no hormone secretion. Depending on the species, these limited periods of LH release occur with striking regularity at intervals ranging from 30 min to 4 hr." (2).

Ebenso hatte Nankin (4) von spontanen LH-Anstiegen bei Untersuchung der Serum-LH-Tagesprofile berichtet. Diese Ergebnisse wollten wir überprüfen.

Beide Tests, die LRF-Stimulation von LH und die Bestimmung der Tagesprofile von Serum-LH, eröffnen neue Möglichkeiten der Diagnostik der Funktionsfähigkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse.

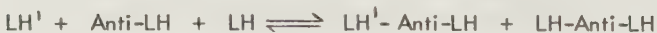
B METHODENTEIL

1 Die radioimmunologische Bestimmung des Luteinisierenden Hormons

Der Radioimmunoassay ist den herkömmlichen Methoden zur quantitativen Bestimmung vor allem deshalb überlegen, weil er äußerst empfindlich ist und auch sehr geringe Mengen, beispielsweise eines Hormons, damit nachgewiesen werden können. Bis zu billionstel Gramm (10^{-12}) eines Hormons sind mit diesem Testverfahren nachgewiesen worden (5).

1.1 Die Durchführung der radioimmunologischen Bestimmung des LH

Voraussetzung für die radioimmunologische Bestimmung ist die Tatsache, daß radioaktiv markiertes und nicht radioaktiv markiertes Antigen in gleicher Weise mit einem spezifischen Antikörper reagieren, d.h. um die Bindung mit einem bestimmten spezifischen Antikörper konkurrieren. Durch die radioaktive Markierung unterscheiden sich die beiden Antigene immunologisch nicht. Nach Herstellung einer Lösung von radioaktiv markiertem und radioaktiv nicht markiertem Antigen sowie dem spezifischen Antikörper kommt es zu einem Gleichgewichtszustand zwischen freiem Antigen und freiem Antikörper einerseits sowie einem Antigen-Antikörperkomplex andererseits.



Gibt man zu einer Lösung, in der sich eine bestimmte Menge radioaktiv markiertes LH^{I} und eine bestimmte Menge des spezifischen Antikörpers zu LH befindet, das Serum eines Probanden mit einer unbekannten Konzentration von LH zu, dann verdrängt das LH des Probanden entsprechend dem Massenwirkungsgesetz eine bestimmte Menge des radioaktiv markierten LH^{I}

aus dem Antigen-Antikörperkomplex. Die Menge an radioaktiv markiertem LH, die aus dem Antigen-Antikörperkomplex verdrängt wird, ist direkt proportional der Serumkonzentration von LH des Probandenserums. Nachdem das im Antigen-Antikörperkomplex gefundene, radioaktiv markierte und nicht markierte LH aus dem Testansatz entfernt wird, läßt sich dann die Konzentration des Probanden-Serum-LH mittels einer Eichkurve mit standardisiertem Antigen bestimmen.

Der LH-Gehalt des Serums unserer Probanden wurde nach der im endokrinologischen Labor der II. Medizinischen Klinik entwickelten und routinemäßig durchgeführten Methode bestimmt (6).

2 Auswahl der Probanden

Unser Normalkollektiv setzte sich ausschließlich aus Personen zusammen, die keine endokrinologischen Erkrankungen aufwiesen. Anhand eines Fragebogens versuchten wir, Anhaltspunkte für Veränderungen des endokrinologischen Systems zu erkennen und auch beeinflussende Faktoren auszuschließen.

Unsere Kriterien waren

- bei Frauen: regelmäßiger Zyklus, Zeitpunkt des Beginns der Menarche, Ausschluß eines Chiasmasyndroms, Einnahme von Medikamenten, insbesondere von Psychopharmaka und Gonadenhormonen,
- bei Frauen in der Postmenopause: zusätzlich, Menopause in welchem Alter,
- bei Männern: Libido, Eintritt der Geschlechtsreife anhand der Kriterien: Stimmbruch, Bartwuchs, Beginn des Geschlechtsverkehrs, Erektionen, Pollutionen, Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs in den letzten Jahren, Ausschluß eines Chiasmasyndroms, Einnahme von Medikamenten (s.o.).

Den medizinisch-technischen Assistentinnen des endokrinologischen Labors der II. Medizinischen Klinik der Universität München, insbesondere Fräulein U. Henderkott, sei für die radioimmunologischen Serum-LH-Bestimmungen an dieser Stelle herzlich gedankt.

3 Zusammensetzung des Kollektivs

Wir bestimmten den Serum-LH-Spiegel bei insgesamt 14 gesunden Probanden:

- 3 Frauen mit normalem Zyklus im Alter von 19 bis 45 Jahren,
- 3 Frauen in der Postmenopause im Alter von 56 bis 64 Jahren,
- 8 Männern im Alter von 23 bis 58 Jahren.

Wir bestimmten ferner den Serum-LH-Spiegel bei 12 Personen nach Injektion von LH-RF:

- 5 Frauen mit normalem Zyklus im Alter von 20 - 47 Jahren,
- 2 Frauen in der Postmenopause im Alter von 60 Jahren,
- 5 Männern im Alter von 20 bis 38 Jahren.

4 Gewinnung der Proben

Alle Untersuchungen wurden unter Grundumsatzbedingungen durchgeführt.

4.1 Gewinnung der Proben für die Bestimmung der basalen LH-Werte von Normalpersonen

Alle Untersuchungen fanden in der Zeit von 9 bis 14 Uhr statt. Während 4 Stunden wurden den Patienten etwa 300 ml physiologische Kochsalzlösung infundiert, um die Kanüle in der Unterarmvene offenzuhalten. Aus dieser Unterarmvene wurde das venöse Blut entnommen. Blut wurde abgenommen nach 0, 10, 20, 30, 40, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225 und 240 min.

Die Proben wurden anschließend zentrifugiert, das so gewonnene Serum teilweise sofort, teilweise eingefroren und später untersucht. Bei vielen Patienten wurde neben dem LH-Spiegel auch der TSH- und HGH-Spiegel bestimmt.

4.2 Gewinnung der Proben für die Bestimmung der LH-Konzentration nach Injektion von LRF

Diese Untersuchungen fanden in der Zeit von 9 bis 13 Uhr statt. In den 3 Std. 15 min der Untersuchung wurden den Patienten durchschnittlich 250 ml physiologische Kochsalzlösung infundiert, um die Kanüle in der Unterarmvene, aus der das venöse Blut entnommen wurde, offenzuhalten. Die Blutproben wurden 15 min vor sowie direkt vor der LRF-Injektion abgenommen, dann nach 10, 20, 30, 40, 60, 75, 90, 120, 150, 180 min. Auch diese Proben wurden sofort zentrifugiert und teilweise sofort, teilweise eingefroren und später untersucht. Neben dem LH-Spiegel wurden Blutzuckerwerte, TSH-Werte und bei einigen Patienten auch HGH-Werte bestimmt.

Allen Patienten wurden 25 µg synthetisches LRF in wässriger Lösung schnell i.v. injiziert.

5 Luteinisierendes Hormon-Releasing factor

Einer Arbeitsgruppe um A.V.A. Schally (3) gelang es, ein Decapeptid mit dem Molekulargewicht 1181 zu isolieren, die Struktur aufzuklären und zu synthetisieren, das die Sekretion von Luteinisierendem Hormon und Follikel stimulierendem Hormon stimuliert. Dieses synthetische LRF (LH-Releasing factor oder LH-Releasing hormone) verwendeten wir zu unserem Stimulationstest.

Bei unseren Untersuchungen konnten wir keine Nebenwirkungen bei Gabe der Substanz feststellen.

Die Probanden hatten keinerlei subjektive Beschwerden, die auf die Substanz zurückzuführen gewesen wären. Klinisch zeigte sich weder eine

Veränderung der Herztätigkeit (Puls/RR-Werte unverändert), noch konnten Veränderungen der Blutzuckerwerte, die aus den Proben bestimmt wurden, festgestellt werden. Durch Parallelbestimmungen von HGH und TSH wurde die Spezifität der Wirkung der Substanz bestätigt.

C ERGEBNISSE

1 Antwort auf die Stimulation mit LRF

Wie aus den Tabellen 1 - 3 und den Graphiken 1 - 3 ersichtlich ist, haben alle Probanden schon 10 min nach der LRF-Injektion einen deutlichen Anstieg des LH-Spiegels. Die Maximalanstiege werden 20 - 30 min nach der LRF-Injektion erreicht. Danach kommt es zu einem Abfall, dem bei vielen Probanden ein zweiter, geringerer Anstieg folgt, allerdings mit erheblich verschiedenen zeitlichen Abständen bei den einzelnen Probanden.

Die stärkste prozentuale Zunahme bei einem gesunden Probanden beträgt 310 %, Δ LH max 9,15 ng/ml, vom höchsten Basalwert. Die geringste prozentuale Zunahme beträgt 130 % des höchsten Basalwerts, Δ LH max 11,8 ng/ml (vgl. Tabellen 2, 3, 4) bei allerdings sehr hohem Ausgangswert.

Das Δ LH max schwankt von 2,5 ng/ml bis 11,8 ng/ml.

Von den 12 von uns untersuchten Probanden haben 7 einen LH-Spiegel-Anstieg von 190 - 259 % (190 %, 191 %, 205 %, 208 %, 220 %, 231 %, 259 %). Dabei haben Männer und Frauen mit normalem Zyklus etwa gleich starke Anstiege.

Eine direkte Abhängigkeit der Höhe des LH-Anstiegs vom Zyklus zeigt sich bei unseren Probandinnen nicht. Allerdings haben die Probandinnen, bei denen die Untersuchung in der Mitte des Zyklus durchgeführt wurde (C.D. 16. Tag, S.D. 13. Tag, vgl. Tabelle 1) keine deutlich erhöhten Ausgangswerte.

Die beiden Probandinnen in der Postmenopause hatten bei erheblich höheren Basalwerten den prozentual geringsten Anstieg (130 %, 136 %).

Die höchsten Werte überschreiten regelmäßig die $\bar{X} \pm 2S$ -Grenze des Normalkollektivs (s.u.).

Sowohl die zeitliche Abhängigkeit (20 - 30 min nach LRF-Injektion) als auch die Überschreitung der $\bar{X} \pm 2S$ -Grenze des Normalkollektivs zeigen einen deutlichen Unterschied der Anstiege des LRF-Tests von den spontanen peaks des Normalkollektivs (s.u.).

Die gleichzeitig mit dem LH-Spiegel bestimmten Serumspiegel von TSH und HGH zeigen die Spezifität des LRF. Weder bei TSH noch bei HGH gibt es Anstiege in Relation zur LRF-Injektion (vgl. Tabelle 1 - 4).

Anmerkung 1:

Wir untersuchten auch die LRF-Antwort bei Patienten der II. Medizinischen Klinik der Universität München mit verschiedenen endokrinologischen Erkrankungen und erzielten sehr unterschiedliche Ergebnisse (vgl. Tabelle 4, 5, Graphik 4, 5).

Ein auffallend hoher Anstieg von 628 %, Δ LH max 13,2 ng/ml stellten wir bei der 17jährigen Patientin R.B. fest. Die Patientin hatte idiopathischen Minderwuchs unklarer Ursache und seit 4 Jahren normalen Zyklus (vgl. Tabelle 4).

Den nächsthöheren Anstieg von 429 %, Δ LH max 14,85 ng/ml hatte der Patient H.W., der seit 1 Jahr an Impotenz leidet, klinisch konnte bei dem Patienten jedoch keine hypophysäre Erkrankung nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 5).

Die 18jährige E.M., seit 3 Jahren Amenorrhoe, hatte einen Anstieg von 475 %, Δ LH max-Wert 7,5 ng/ml (Tabelle 4). Zwei Patienten, G.J., 58 Jahre, mit 125 % Anstieg, Δ LH max 3,5 ng/ml, und W.W., 52 Jahre, mit 190 % Anstieg, Δ LH max 7.9 ng/ml, beide mit Hypogonadismus, hat-

ten Anstiege im Normbereich (Tabelle 5). Die 40jährige E.I., seit 5 Jahren in der "Postmenopause", Mamma lactans, hatte ebenfalls einen normalen Anstieg mit 191 % (Tabelle 4).

Die 46jährige Probandin A.S. mit regelmäßigem Zyklus zeigte als einzige überhaupt keinen Anstieg. Der höchste Ausgangswert wird nach LRF-Stimulation nicht mehr erreicht (Tabelle 4).

2 Profile der Serum-LH-Tagesschwankungen

Bei fast allen Probanden, bis auf die Probanden S.T. und B.E., bei denen wir die Tagesschwankungen des Serum-LH-Spiegels untersuchten, fielen mehrfache unregelmäßig auftretende Anstiege des Serum-LH-Spiegels auf. Der Serum-LH-Spiegel veränderte sich innerhalb weniger Minuten. Als höchsten Anstieg (höchster Serum-LH-Spiegel im Verhältnis zum niedrigsten) fanden wir einen Anstieg von 286 %.

Die Anstiege traten unterschiedlich oft auf: bei manchen Probanden 1 Anstieg in 4 Stunden (G.M. Graphik 6) bis zu 5 Anstiegen in 4 Stunden (E.R. Graphik 8).

Bei den von uns untersuchten 8 Männern im Alter von 23 - 58 Jahren erzielten wir LH-Durchschnittswerte $\bar{x}$ zwischen 2,58 und 6,58 ng/ml, wobei die meisten Durchschnittswerte $\bar{x}$ zwischen 3 - 4 ng/ml liegen (3,15; 3,49; 3,68; 3,95) (vgl. Tabelle 7).

Die zweifache Standardabweichung vom Durchschnittswert liegt dabei zwischen 0,38 und 2,48, wovon 5 Standardabweichungen zwischen 0,76 und 1,58 liegen (0,76; 0,94; 1,14; 1,54; 1,58). Der Mittlere Durchschnittswert aller 8 männlichen Probanden beträgt $4,18 \pm 1,4$.

Die Δ LH max-Werte (Differenz des höchsten Werts zum niedrigsten Wert) liegen zwischen 0,65 und 4,75.

Die 2S-Bereiche in % des Mittelwerts liegen von 35,4 % - 194 % bis 85,5 % - 114,5 %, wobei 5 von 8 2S-Bereichen von 70 % - 130 % liegen (70,2 % - 127 %, 76,5 % - 123,2 %, 77 % - 121,5 %, 66,5 % - 133 %, 76 % - 125 %).

Die 3 Probandinnen mit normalem Zyklus im Alter von 19 - 45 Jahren haben Durchschnittswerte $\bar{x}$ = 1,76 - 7,06, wobei die zweifache Standardabweichung zwischen 0,58 und 1,36 liegt. die Δ LH max-Werte betragen 2,2 und 1,75. Die 2S-Bereiche in % des Mittelwerts entsprechen den Werten bei normalen Männern: von 67 % - 134 % bis 84 % - 115 % (Tabelle 6).

Die Probandin N.V., bei der die Untersuchung genau in Zyklusmitte stattfand (15. Tag) hat mit $\bar{x}$ = 7,06 ng/ml einen etwas höheren durchschnittlichen Serum-LH-Spiegel als E.R. (6. Tag) mit $\bar{x}$ = 5,76, und B.E. (30. Tag) mit $\bar{x}$ = 1,76 ng/ml (vgl. Tabelle 6).

Die drei Probandinnen in der Postmenopause im Alter von 56 - 64 Jahren haben Durchschnittswerte $\bar{x}$, die erheblich höher sind als die Durchschnittswerte der Frauen mit normalem Zyklus und der Männer: der niedrigste Wert: 8,11 ng/ml, der höchste Wert: 12,78 ng/ml. Die zweifachen Standardabweichungen liegen zwischen 0,94 und 1,20.

Die Δ LH max-Werte betragen zwischen 1,7 und 2,25. Die 2S-Bereiche in % des Mittelwerts sind erheblich geringer als bei Frauen mit normalem Zyklus und Männern: die geringste Schwankung: 85,5 - 110,5 %, die höchste: 90,6 - 109,5 % (vgl. Tabelle 8).

Die Patientin M.K., 46 Jahre, die in den letzten Jahren regelmäßig Ovulationshemmer eingenommen hatte, zeigte keine spontanen peaks, ihre zweifache Standardabweichung ist so gering wie bei den Probandinnen in der Postmenopause (vgl. Tab. 4, 8).

Die auch bei dieser Untersuchung parallel bestimmten Spiegel von TSH und HGH zeigen teilweise ebenfalls deutliche unregelmäßig auftretende Anstiege, die jedoch in keinem Zusammenhang mit den Schwankungen des Serum-LH-Spiegels stehen.

Anmerkung 2:

Man beachte die diagnostische Bedeutung, die darin liegt, daß man verlangen muß, daß Provokationsmethoden, wie z.B. die LRF-Belastung

1. zu höheren LH-Anstiegen als bei vergleichbaren Kontrollpersonen führen müssen,
2. diese Anstiege im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der jeweiligen Stimulation stehen müssen.

Beide Kriterien waren bei unseren LRF-Belastungen erfüllt (s.o.).

Zwischenzeitlich verwenden gynäkologische Endokrinologen das Auftreten spontaner LH-, FSH-Serumanstiege als diagnostisches Kriterium.

Patient:	B.H. 22 J	C.D. 26 J	H.A. 47 J	S.D. 27 J	W.A. 20 J	
Zyklusstag:	9.	16.	23.	13.	7.	
t (min)	LH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	TSH uE/ml
- 15	4,7 (100 %)	-	6,8 (100 %)	-	5,3	-
0	4,05	3,3	6,15	2,9	6,2 (100 %)	1,5 (100 %)
10	8,4	-	10,0	-	6,9	-
20	9,8	3,2	14,25	2,7	9,0	0,7
30	9,6	2,8	13,5	2,9	9,0	0,3
40	9,3	-	15,0	-	8,5	-
60	8,0	-	14,0	-	7,9	-
75	7,6	-	12,5	-	7,0	-
90	7,9	-	12,25	-	6,9	-
120	6,4	-	14,0	-	6,1	-
150	6,2	-	14,5	-	6,0	-
180	5,3	-	12,0	-	6,0	-
LHmax (ng/ml)	5,1		8,2		2,5	
Höchster Anstieg	208 %		220 %		140 %	
					164 %	
					190 %	

Tabelle 1. LRF-Stimulation Normalkollektiv
1. Frauen mit normalem Zyklus

Patient:	F.O. 38 J			H.W. 24 J			R.S. 28 J			S.E. 39 J			Z.M. 20 J		
t (min)	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH µE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH µE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH µE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH µE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH µE/ml
-15	4,55	9,3	-	4,05	2,0	-	4,3	-	-	4,9	-	-	6,0	-	-
0	4,0	2,2	1,2	3,3	2,0	1,6	4,35	-	-	5,4	-	4,5	5,2	-	1,7
10	6,6	1,9-2,5	-	9,0	2,0	-	10,5	-	-	-	-	-	8,7	-	-
20	9,4	1,9-2,5	0,9	10,25	2,0	2,5	13,5	-	2,5	10,5	-	4,4	8,9	-	1,2
30	9,2	1,8-2,5	1,6	10,5	2,0	1,6	12,5	-	2,2	12,5	-	3,9	8,8	-	1,6
40	9,2	5,3	-	10,25	2,0	-	11,5	-	-	12,5	-	-	8,0	-	-
60	8,8	0,8	-	8,9	2,0	-	10,25	-	-	11,5	-	-	7,9	-	-
75	8,0	0	-	8,6	2,0	-	9,8	-	-	10,25	-	-	6,75	-	-
90	7,6	0,8	-	8,8	2,0	-	9,4	-	-	9,8	-	-	6,4	-	-
120	7,0	6,6	-	7,6	2,0	-	8,3	-	-	7,2	-	-	6,2	-	-
150	6,9	11,4	-	6,8	8,3	-	7,15	-	-	7,7	-	-	5,2	-	-
180	6,1	7,7	-	6,0	2,0	-	6,9	-	-	6,3	-	-	4,9	-	-
LHmax (ng/ml)	4,85			6,45			9,15			7,1			2,9		
Höchster Anstieg	205 %			259 %			310 %			231 %			141 %		

Tabelle 2. LRF-Stimulation Normalkollektiv
2. normale Männer

Patient:	G.M. 60 J			E.F. 60 J		
t (min)	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml
-15	39,2	-	-	18,0	-	-
0	35,6	-	1,5	15,0	-	5,6
10	39,2	-	-	21,0	-	-
20	43,0	-	1,7	23,5	-	5,0
30	46,0	-	2,1	24,5	-	5,8
40	51,0	-	-	21,0	-	-
60	41,0	-	-	23,5	-	-
75	45,0	-	-	21,5	-	-
90	51,0	-	-	22,0	-	-
120	36,0	-	-	19,5	-	-
150	41,0	-	-	18,0	-	-
180	38,0	-	-	18,0	-	-
LHmax (ng/ml)	11,8			6,5		
Höchster Anstieg	130 %			136 %		

Tabelle 3. LRF-Stimulation Normalkollektiv
3. Frauen in der Postmenopause

Patient: Zyklustag:	E.I. 40 J			R.B. 17 J 18.			A.S. 46 J 5.			E.M. 18 J		
t (min)	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml
-15	11,5	-	-	2,8	-	-	11,25	-	-	2,0	4,9	-
0	11,25	-	0	2,55	-	2,2	18,50	-	1,8	1,8	2,9	1,7
10	16,0	-	-	13,0	-	-	17,75	-	-	8,2	2,5	-
20	19,5	-	1,7	16,0	-	-	15,0	-	2,0	9,5	2,0	1,0
30	22,0	-	1,2	15,0	-	-	11,0	-	2,5	9,0	2,0	1,6
40	18,25	-	-	14,25	-	-	15,25	-	-	8,5	4,3	-
60	-	-	-	13,25	-	-	15,50	-	-	6,5	2,0	-
75	15,75	-	-	13,0	-	-	16,75	-	-	5,75	2,0	-
90	12,75	-	-	10,6	-	-	15,0	-	-	5,0	2,4	-
120	12,0	-	-	9,0	-	-	8,0	-	-	4,05	2,0	-
150	10,5	-	-	7,6	-	-	-	-	-	3,5	2,0	-
180	10,5	-	-	7,3	-	-	-	-	-	2,95	-	-
LHmax (ng/ml)	10,5			13,2			- 0,75			7,5		
Höchster Anstieg	191 %			628 %						475 %		

Tabelle 4. LRF-Stimulation bei Frauen mit V.a. endokrinologische Erkrankungen

E.I. Postmenopause, Mamma lactans

R.B. regelmäßige Menses, idiopathischer Minderwuchs

A.S. regelmäßige Menses, V.a. hypophysäre Insuffizienz, Psychopharmaka

E.M. Amenorrhoe seit 3 Jahren

Patient:	G.J. 58 J	H.W. 42 J	W.W. 52 J
t (min)	LH ng/ml	LH ng/ml	LH ng/ml
-15	17,5	4,65	9,9
0	16,0	3,9	9,7
10	19,0	9,7	17,6
20	21,0	19,5	17,6
30	20,25	19,5	17,6
40	22,0	11,25	17,8
60	19,0	6,4	16,0
75	19,75	9,2	16,8
90	21,0	9,4	16,0
120	17,5	7,2	15,6
150	18,75	6,0	13,8
180	19,75	5,9	15,6
LHmax (ng/ml)	3,5	14,85	7,9
Höchster Anstieg	125 %	429 %	190 %

Tabelle 5. LRF-Stimulation von Männern mit endokrinologischen Erkrankungen

G.J. Hypogonadismus, 58 J

H.W. Potenzminderung, 42 J

W.W. primärer Hypogonadismus, 52 J

Patient: Zyklustag:	E.R. 19 J 6.			N.V. 45 J 15.			B.E. 40 J 30.		
t (min)	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml
0	4,7	3,3	-	8,6	2,4	-	2,63	-	1,6
10	6,5	2,6	2,1	7,6	0	0,4	2,0	-	1,1
20	6,25	6,3	1,4	8,0	0	0,9	2,0	-	1,3
30	5,25	7,8	2,2	6,75	2,5	2,0	2,03	-	1,1
40	4,85	4,8	1,5	6,75	1,8	-	1,83	-	1,1
60	6,6	6,0	2,0	6,3	1,8	-	1,85	-	1,3
75	5,5	4,7	1,7	6,25	4,1	1,6	1,95	-	1,4
90	5,0	0,8	1,9	7,4	6,9	1,4	1,9	-	1,7
105	6,5	2,4	1,6	-	-	-	1,55	-	1,4
120	6,4	2,4	1,9	6,9	4,6	1,9	1,73	-	1,4
135	5,35	6,9	1,9	6,75	6,1	2,1	1,58	-	1,3
150	6,9	5,6	1,7	7,3	4,2	2,3	1,65	-	1,4
165	5,95	2,1	1,5	6,3	1,8	2,5	1,43	-	1,3
180	5,5	3,1	1,7	5,85	2,3	3,1	1,53	-	1,7
195	4,75	1,8	1,6	7,7	4,6	1,8	1,5	-	1,4
210	6,4	3,5	1,6	7,7	2,8	2,6	1,43	-	1,7
225	5,8	4,5	1,7	6,9	4,4	2,9	1,58	-	1,3
240	5,5	4,5	-	7,0	4,3	2,6	1,55	-	1,5
X $\pm$ 2S	5,76 $\pm$ 1,36			7,06 $\pm$ 1,08			1,76 $\pm$ 0,58		
2S-Bereich (in % des Mittelwerts)	76,3 % - 124,8 %			84,7 % - 115 %			67 % - 134 %		
LHmax (ng/ml)	2,2			2,75			1,2		

Tabelle 6. Serum-LH-Spiegel über 4 Std., Normalkollektiv
1. Frauen mit normalem Zyklus im Alter von 19 - 45 Jahren

Patient:	B.J. 47 J			G.M. 26 J			G.K. 35 J			K.H. 41 J		
t (min)	LH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml	
0	6,3	1,7	2,85	2,4	2,2	4,95	1,8	2,2	3,7	3,5	-	
10	4,9	1,5	2,38	1,0-1,5	3,1	4,3	1,8	2,1	3,45	3,8	0,4	
20	5,7	1,5	2,7	2,4	2,8	4,15	1,8	2,2	3,15	3,4	0,2	
30	5,45	1,5	2,6	1,5	2,8	4,15	1,8	1,7	2,5	5,0	0,6	
40	5,5	1,6	2,65	1,5	2,5	4,1	1,8	1,8	2,65	4,7	-	
60	5,35	1,5	2,2	2,1	2,1	4,0	-	1,8	3,65	5,7	-	
75	5,4	1,5	2,65	2,3	2,0	3,7	2,3	1,8	3,55	5,7	-	
90	6,0	1,7	3,55	1,8	2,0	3,8	1,8	1,9	3,65	15,0	0,4	
105	5,75	1,3	6,3	2,4	1,5	6,7	1,8	1,8	3,4	22,2	-	
120	5,1	1,3	6,0	2,6	2,2	6,1	1,8	1,9	3,0	16,5	-	
135	4,95	1,5	5,4	2,1	2,7	5,6	1,8	1,7	3,15	10,2	-	
150	4,55	1,5	4,6	1,5	2,1	5,1	3,2	1,8	2,85	6,6	0,5	
165	5,5	-	4,6	2,1	2,4	5,25	3,0	1,7	2,65	3,7	-	
180	5,55	-	4,05	1,7	2,1	4,7	4,6	2,1	3,4	4,2	-	
195	5,4	1,2	3,65	1,5	1,8	4,9	2,8	1,8	3,15	3,4	0,2	
210	5,15	1,5	3,7	1,5	2,0	5,0	1,8	2,0	2,85	3,5	0,3	
225	4,55	-	3,25	1,5	2,1	4,05	3,7	2,1	2,9	3,8	-	
240	4,05	-	3,1	3,2	2,1	4,5	1,8	2,0	2,85	4,3	-	
X $\pm$ 2S	5,25 $\pm$ 1,14		3,68 $\pm$ 2,38			4,73 $\pm$ 1,58			3,15 $\pm$ 0,76			
2S-Bereich (in % des Mittelwerts)	77 % - 121,5 %		35,4 % - 194 %			66,5 % - 133 %			76 % - 125 %			
LHmax (ng/ml)	2,25		4,1			3,0			1,05			

Tabelle 7. Serum-LH-Spiegel über 4 Std., Normalkollektiv
2. Männer im Alter von 23 - 58 Jahren

Patient:	P.O. 28 J			R.M. 23 J			R.K. 58 J			S.T. 27 J	
t (min)	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	TSH uE/ml
0	4,65	2,1	1,1	3,95	2,1	1,8	6,2	3,5	1,8	2,95	-
10	3,4	4,0	1,7	-	1,0-1,5	0,6	6,1	3,3	2,0	2,8	0,9
20	3,4	1,4	1,7	3,3	0,9-1,5	1,4	6,0	1,8	1,7	2,7	-
30	3,55	4,2	0,8	3,15	0,7-1,5	2,0	6,6	2,6	2,0	2,75	1,0
40	4,0	5,4	1,7	3,45	0,9-1,5	2,2	6,4	2,6	1,9	2,65	1,2
60	4,05	8,4	1,8	3,3	1,5	1,1	6,0	2,8	2,0	2,65	1,4
75	7,75	7,9	0,8	4,15	2,1	1,7	6,0	1,8	1,8	2,85	0,9
90	4,45	6,9	2,1	4,45	0,8-1,5	1,9	5,5	2,6	1,7	2,4	0,8
105	-	4,2	-	4,35	1,8-1,5	1,7	6,9	21,8	1,7	2,5	0,8
120	3,9	3,7	1,1	3,2	3,8	1,8	6,8	1,4	1,7	2,45	0,5
135	3,75	0,9	0,9	3,85	6,0	1,8	6,2	1,8	1,6	2,3	0,9
150	3,4	2,7	1,7	3,5	7,8	0,8	6,3	1,8	1,9	2,45	1,2
165	4,15	3,5	1,1	3,45	6,0	2,0	5,6	1,8	1,8	2,45	1,0
180	3,7	1,9	0,5	3,3	3,6	1,4	8,2	1,8	1,5	2,75	0,3
195	3,25	0	0,4	3,1	1,5	2,1	7,8	1,8	1,9	2,65	1,2
210	3,4	3,9	1,4	2,9	1,5	1,4	7,6	1,9	1,8	2,5	1,6
225	3,0	4,0	1,5	2,9	4,8	1,2	7,3	1,8	2,0	2,3	1,3
240	3,3	4,0	1,3	3,1	1,5	1,6	6,95	3,1	1,9	2,4	1,0
X ± 2S	3,5 ± 2,48			3,49 ± 0,94			6,58 ± 1,54			2,58 ± 0,38	
2S-Bereich (in % des Mittelwerts)	37,2 % - 163 %			70,2 % - 127 %			76,5 % - 123,2 %			85,5 % - 114,5 %	
LHmax (ng/ml)	4,75			1,15			2,7			0,65	

Tabelle 7a. Serum-LH-Spiegel über 4 Std., Normalkollektiv
2. Männer im Alter von 23 - 58 Jahren

Patient:	M.B. 60 J		W.A. 56 J		B.R. 64 J			M.K. 46 J	
t (min)	LH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	HGH ng/ml	TSH uE/ml	LH ng/ml	
0	14,0	1,7	11,75	2,2	8,2	2,4	0,3	1,325	
10	13,0	1,9	12,0	2,8	8,2	1,0-1,5	0,2	1,25	
20	12,75	1,8	12,0	2,0	8,4	2,4	0,8	1,225	
30	12,75	1,9	11,5	2,0	8,8	1,3-1,5	0,8	1,15	
40	13,5	1,3	11,75	1,8	7,8	1,3-1,5	0,6	1,175	
60	13,0	2,5	11,25	2,5	7,8	2,1	0,9	1,225	
75	13,5	1,8	11,25	2,5	7,6	2,3	0,6	1,2	
90	12,75	1,1	9,9	2,1	7,3	1,8	1,0	1,175	
105	11,75	0,6	11,1	2,8	8,05	2,4	1,1	1,2	
120	11,75	1,4	11,8	2,7	7,7	2,6	0,8	1,1	
135	12,75	1,5	11,0	2,0	8,2	2,1	1,2	1,15	
150	12,75	1,6	10,25	2,1	8,2	1,2-1,5	1,2	1,15	
165	12,75	0,9	11,5	2,8	8,65	2,1	0,8	1,2	
180	12,0	1,7	11,5	2,8	7,8	1,7	0,7	1,1	
195	13,25	1,7	12,0	2,4	9,0	1,0-1,5	1,2	1,25	
210	12,0	1,8	11,8	1,4	7,8	1,3-1,5	0,8	1,175	
225	13,0	0,4	11,25	1,9	7,6	1,5	1,4	1,15	
240	13,0	0,9	11,25	2,1	8,8	3,2	1,1	1,15	
X $\pm$ 2S	12,78 $\pm$ 1,20		11,38 $\pm$ 1,12		8,11 $\pm$ 0,94			1,18 $\pm$ 0,11	
2S-Bereich (in % des Mittelwerts)	90,6 % - 109,5 %		90,2 % - 111 %		88,5 % - 111,5 %			90,6 % - 109,5 %	
LHmax (ng/ml)	2,25		2,1		1,7			0,225	

Tabelle 8.

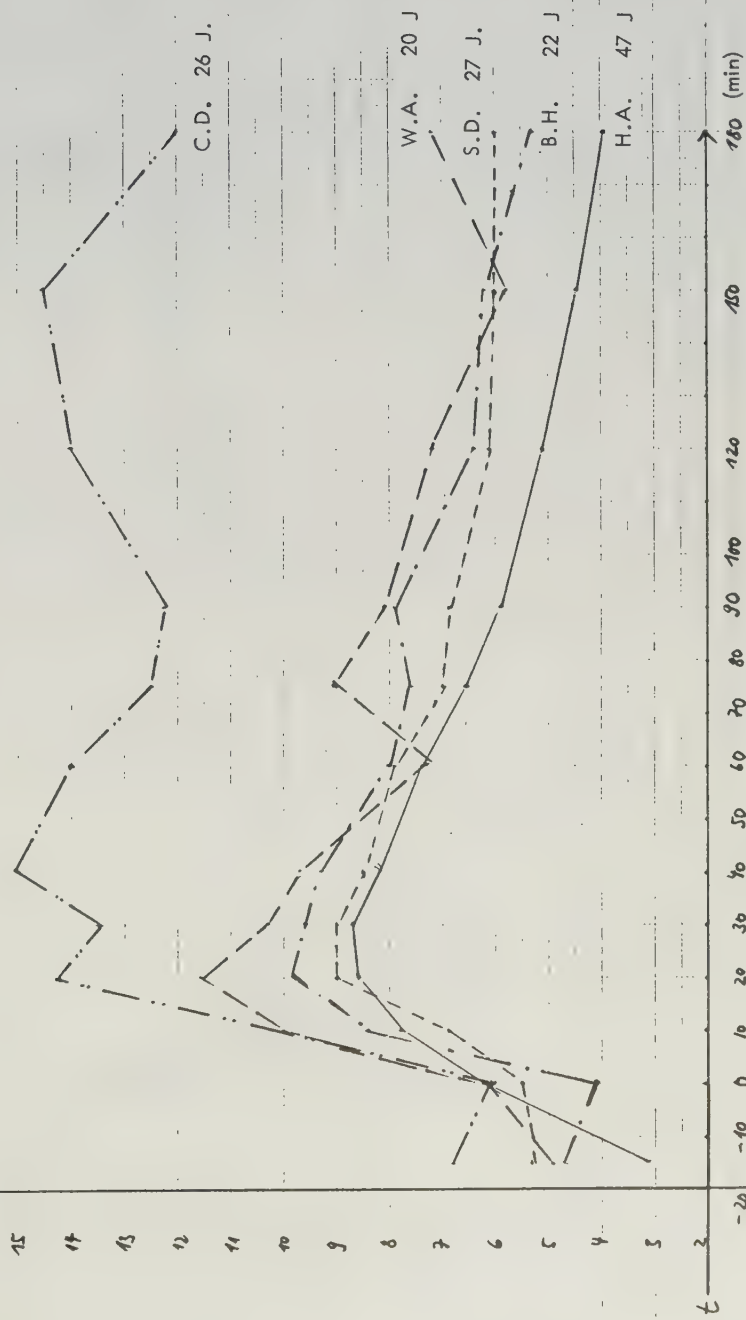
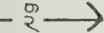
Serum-LH-Spiegel über 4 Std., Normalkollektiv

3. Frauen in der Postmenopause im Alter von 56 - 64 Jahren

4. M.K., 46 Jahre, nahm in den letzten Jahren regelmäßige
Ovulationshemmer ein

Serum-LH ng/ml

25 µg LRF



Graphik 2 LRF-Belastung von normalen Männern im Alter von 20 - 39 Jahren

erum-LH ng/ml

25 µg LRF

→

15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

t



110

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

110

120

130

140

150

160

170

180

190

200

210

220

230

240

250

260

270

280

290

300

310

320

330

340

350

360

370

380

390

400

410

420

430

440

450

460

470

480

490

500

510

520

530

540

550

560

570

580

590

600

610

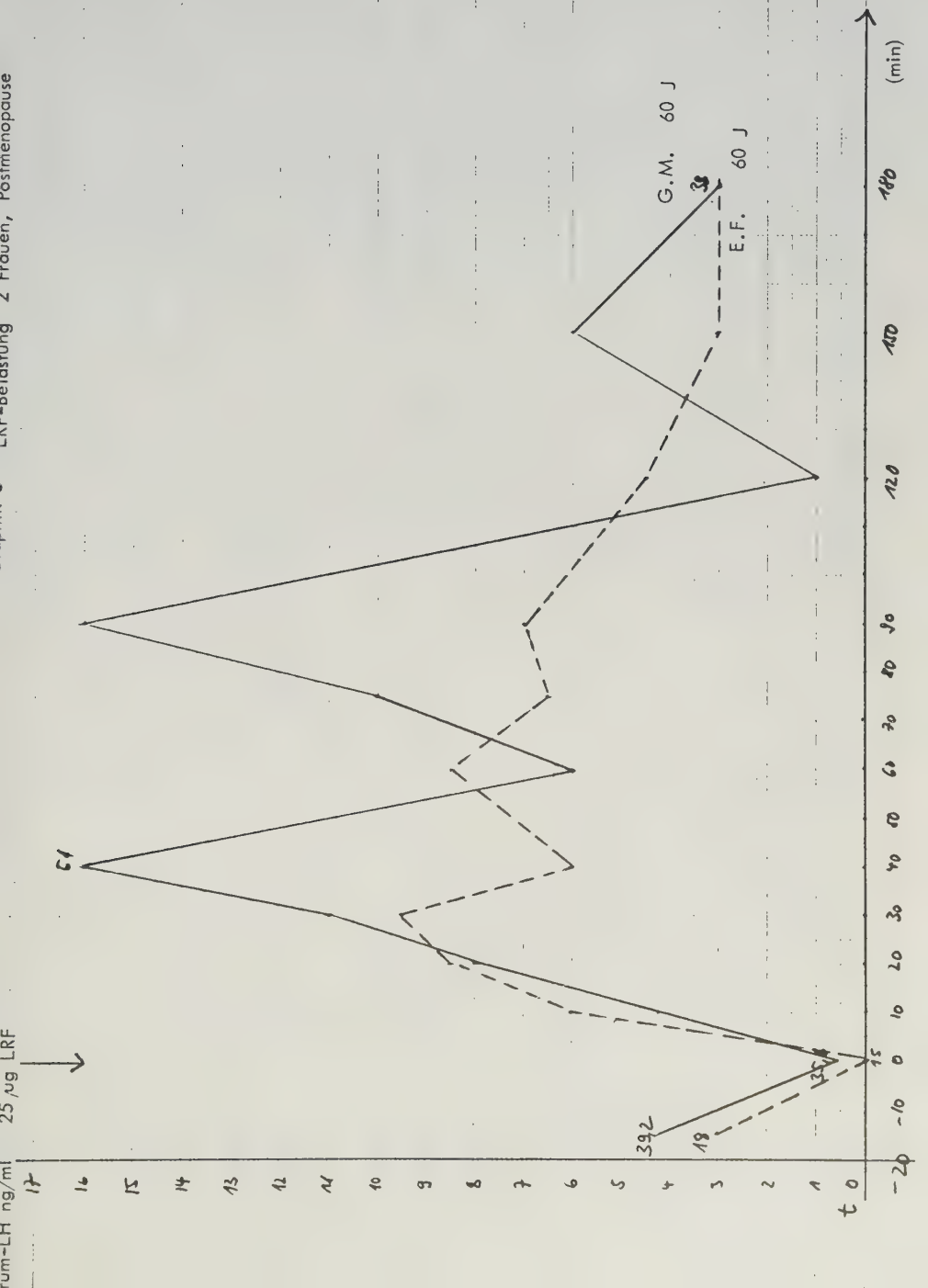
620

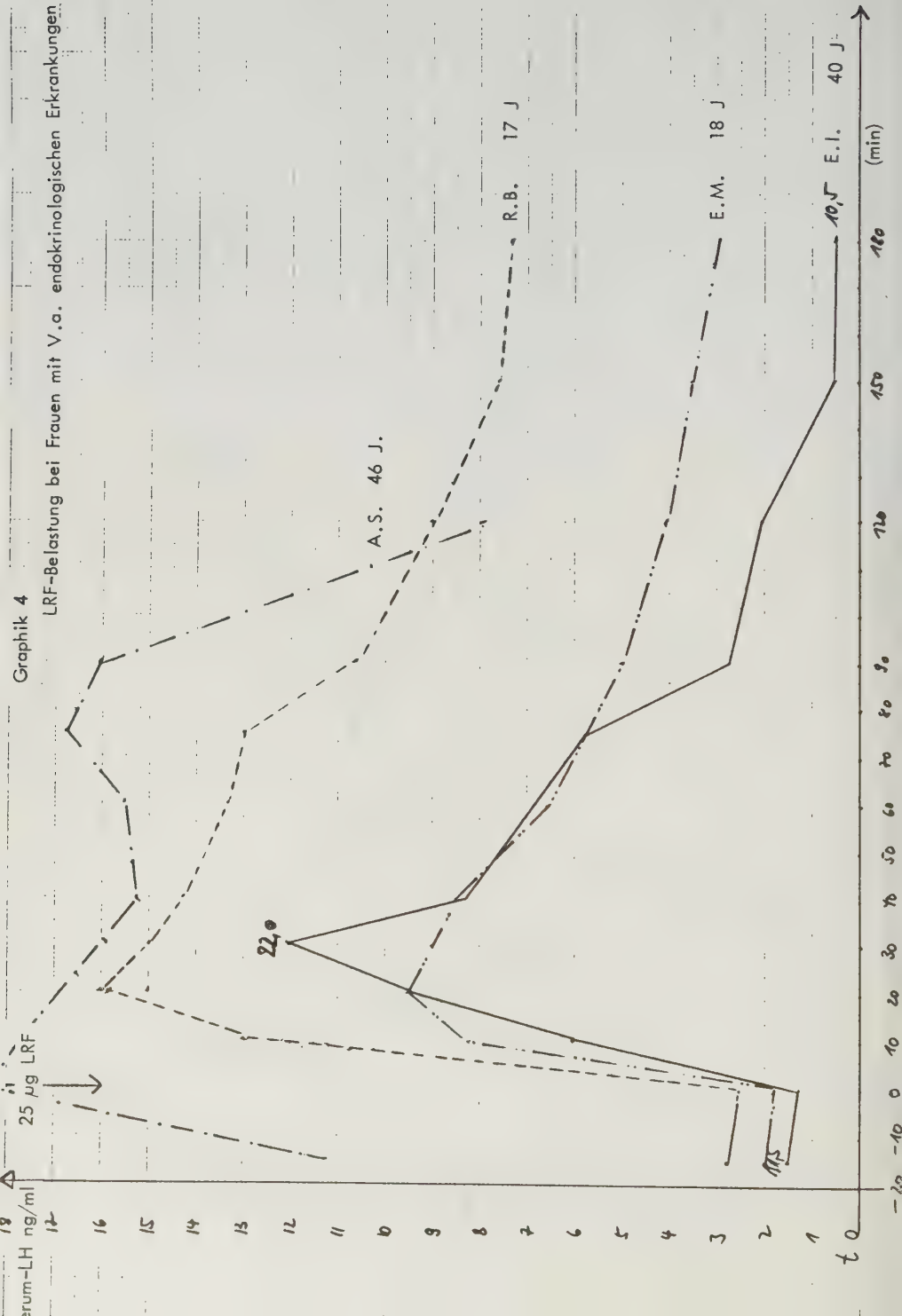
630

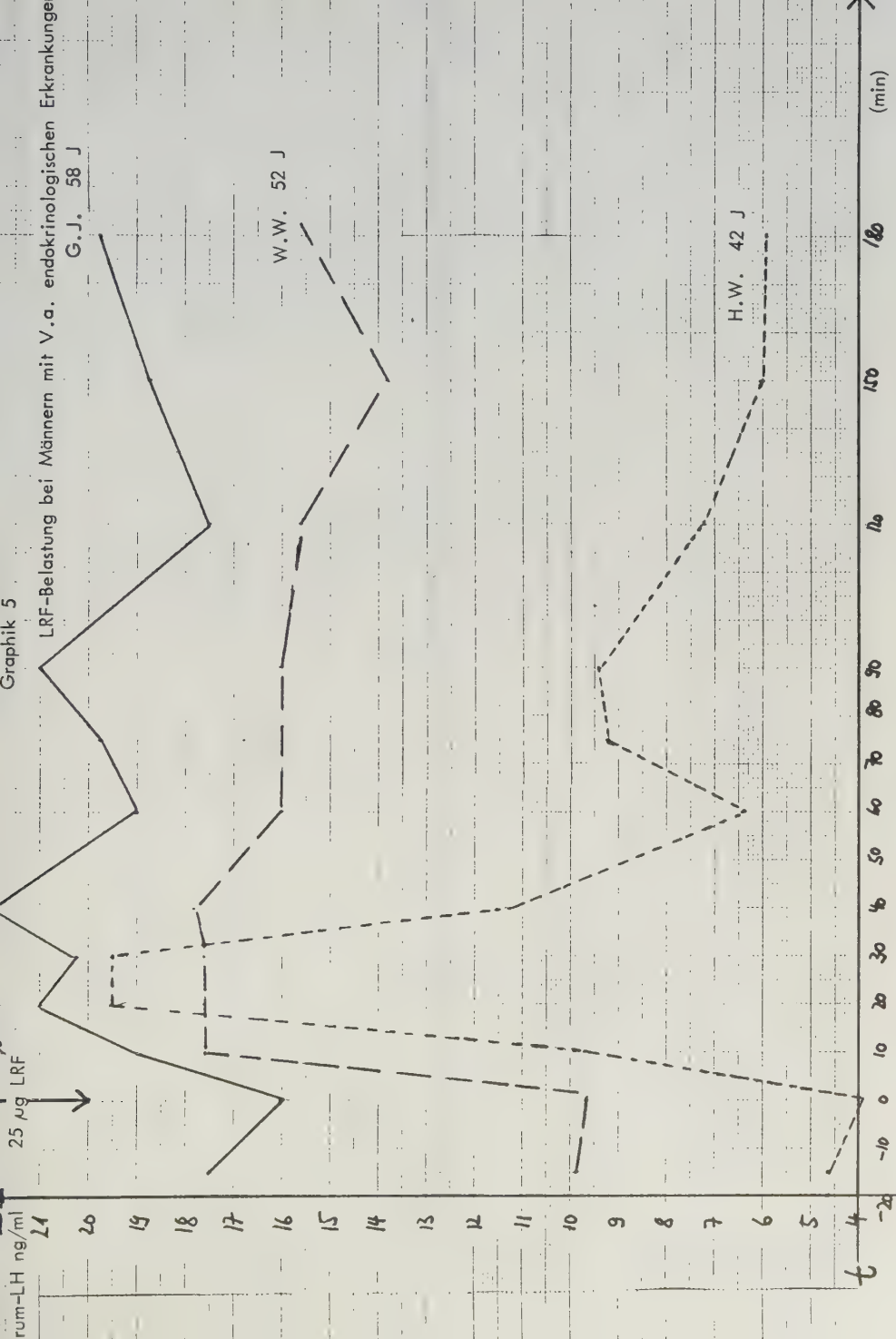
LAT-beastung 2 Frauen, Posimenopause

um-LH ng/ml

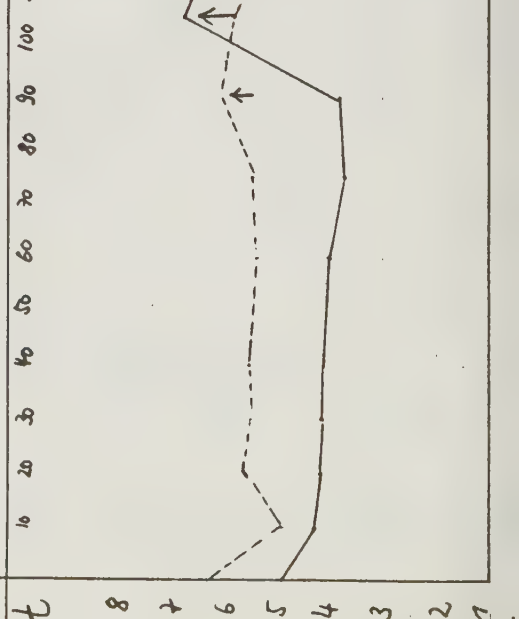
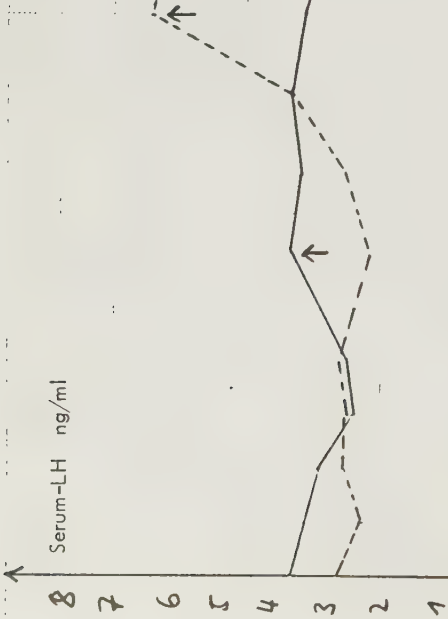
25 µg LRF







Graphik 6 Serum-LH-Werte über 4 Std. bei normalen Männern im Alter von 20 - 47 Jahren



Serum-LH ng/ml

Graphik 7 Serum-LH-Werte über 4 Std. bei normalen Männern im Alter von 23 - 58 Jahren

↑

P.O. 28 J

S.T. 27 J

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240

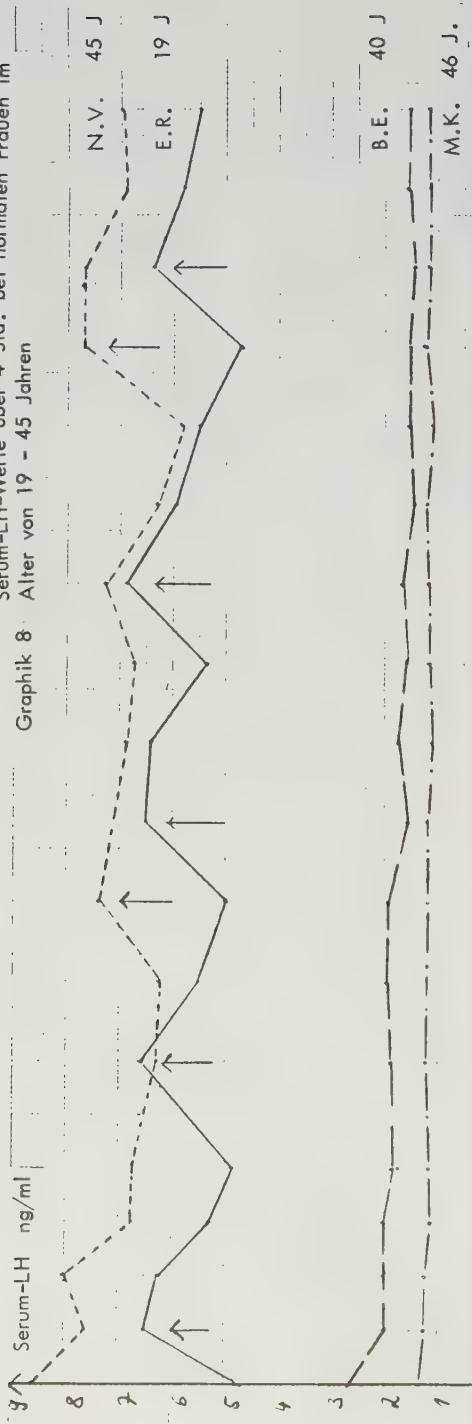
(min)

R.K. 58 J

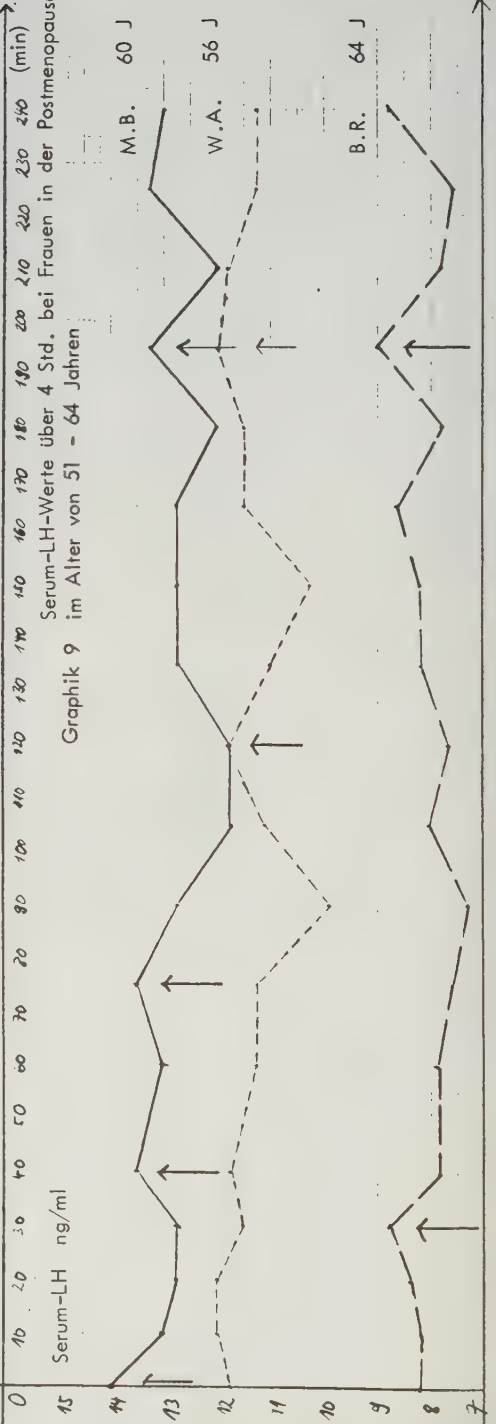
R.M. 23 J

(min)

Graphik 8 Serum-LH-Werte über 4 Std. bei normalen Frauen im Alter von 19 - 45 Jahren



Graphik 9 Serum-LH-Werte über 4 Std. bei Frauen in der Postmenopause im Alter von 51 - 64 Jahren



D DISKUSSION

1 Die Wirkung des synthetischen LRF auf die Freisetzung von LH bei Männern und Frauen

Die von uns erzielten Ergebnisse bei 12 Normalpersonen und 7 Personen mit Verdacht auf Erkrankungen der Hypophysen-Gonadenachse bestätigen die Ergebnisse zahlreicher anderer Untersuchungen (7, 8, 9, 10). Durch die intravenöse Applikation von $25\mu\text{g}$ synthetischem LRF ist es möglich, bei weiblichen Normalpersonen mit Zyklus und in der Postmenopause, ebenso wie bei männlichen Normalpersonen, einen Anstieg des LH-Spiegels innerhalb von Minuten zu erreichen, der sein Maximum in 20 bis 40 min erreicht (vgl. Tabelle 1-3, Graphik 1- 3).

Die Spezifität des synthetischen LRF wurde durch die parallel vorgenommene Bestimmung des Serum-TSH und Serum-HGH-Spiegels, die keine entsprechenden signifikanten Änderungen aufzeigen, bestätigt (vgl. Tabelle 1 - 3).

Vergleichende Untersuchungen von synthetischem und natürlichem LRF beweisen, daß das synthetische LRF so wirksam ist, wie reines natürliches LRF (10).

Die von uns verwendete Dosierung von $25\mu\text{g}$ LRF hat sich dabei als ausreichend erwiesen, um einen Anstieg in physiologischen Grenzen zu erzielen, zwischen 130 % und 310 %. Die Untersuchung anderer Autoren bestätigt einen dosisabhängigen Anstieg. So erzielte Gonzalez-Barcena, D. (11) u.a. mit der i.v.-Injektion von Dosen bis $250\mu\text{g}$ und $500\mu\text{g}$ LRF S-LH-Anstiege bei 54 normalen Männern bis zu 700 % und 1400 %. Auch A. von zur Mühlen u.a. (7) beschreiben bei Applikation von $25\mu\text{g}$, $50\mu\text{g}$ und $200\mu\text{g}$ LRF grob dosisabhängige Anstiege. R.Rebar u.a. (9) berichten von einer Untersuchung von 10 normalen Männern, daß die niedrigste Dosierung von LRF bei Dosen von 1 - $450\mu\text{g}$, die einen signifikanten LH-Anstieg verursachte, $10\mu\text{g}$ waren.

Rebar hatte die LH-Spiegel vor LRF-Applikation über 4 - 6 Std. in 5 - 15 min Abständen kontrolliert, um so einen signifikanten Anstieg auf LRF bestimmen zu können. Auch er weist eine Dosisabhängigkeit nach. Die maximalen Anstiege des Serum-LH infolge LRF-Injektion bei Normalpersonen lagen in % des höchsten Basalwerts zwischen 130 % und 310 %, Δ LH max (Differenz des höchsten Werts zum höchsten Basalwert) zwischen 2,5 und 11,8 ng/ml. Die niedrigste Steigerungsrate lag bei Frauen in der Postmenopause vor (130 %, 136 %). Die Steigerungsrate bei Männern lag im Durchschnitt bei 229 %, bei Frauen mit regelmäßigem Zyklus bei 184 %, wobei die Steigerungsrate bei Frauen offensichtlich nicht zyklusabhängig ist (vgl. Tabelle 1).

Δ LH max war bei den zwei Frauen in der Postmenopause 11,8 ng/ml und 6,5 ng/ml, bei den Männern durchschnittlich 6,09 ng/ml, bei Frauen mit normalem Zyklus 4,95 ng/ml.

Von sehr unterschiedlichen Steigerungsraten bei den einzelnen Versuchspersonen bei gleicher Dosierung des LRF berichtet auch R. Rebar et al., dessen Normalkollektiv nur aus Männern bestand (9). Allerdings zeigt die Untersuchung von A. Arimura et al. (12), daß der präovulatorische Anstieg von LH mit einem Anstieg des Serum-Spiegels von LRF verbunden ist und weist damit erneut die direkte Abhängigkeit des Serum-LH-Spiegels vom Serum-LRF-Spiegel nach. Worauf die individuell unterschiedlichen Steigerungsraten bei vorhandener Abhängigkeit des Serum-LH-Spiegels vom Serum-LRF-Spiegel zurückzuführen sind, bleibt unklar.

Bei allen Autoren zeigte sich auch der sehr rasche Anstieg des Serum-LH-Spiegels auf die i.v.-Injektion von LRF. R. Rebar u.a. berichten (9) von einem Anstieg innerhalb von 5 min, wobei die maximale Konzentration durchschnittlich nach 25 min erreicht wurde. Bei A.J. Kastin et al. (13) traten die Anstiege zwischen 16 und 32 min nach LRF-Injektion auf. Von zur Mühlen (7) und Judd (8) bestätigen dies.

Als Applikationsart hat sich bei allen Autoren die i.v. Injektion einer wässrigen Lösung des synthetischen LRF als geeignet erwiesen. A.J.Kastin (10) et al. verwendeten zur i.m.-Injektion eine Substanz, der 16 % Gelfine hinzugefügt wurde, was den Anstieg hinauszögerte.

2 Serum-LH-Tagesschwankungen über 4 Stunden

Bei fast allen unseren Probanden zeigten sich spontane deutliche Anstiege des Serum-LH-Spiegels. Nankin (4), der bei der Bestimmung des Serum-LH-Spiegels von gesunden normalen aktiven Männern über 12 Std. in 15 min Abständen die gleichen Beobachtungen machte, definierte diese peaks als "a series of values consisting of two or more constant or decreasing concentrations followed by two or more higher levels" (S. 559). Bei den 4 Versuchspersonen von Nankins reichten die Quotienten (höchster LH-Wert : niedrigster) von 2,1 bis 2,9.

Bei unseren männlichen Versuchspersonen reichen die Quotienten von 1,28 bis 2,86, bei Frauen mit normalem Zyklus 1,4 bis 1,8, bei Frauen in der Postmenopause 1,2. Auch die $\bar{x} \pm 2s$ -Bereiche lassen erkennen, wie groß die Schwankungsbreite ist.

A.R. Midgley et al. (14) beschreibt ebenfalls LH-Spiegel-Schwankungen bei Frauen mit normalem Zyklus. Er hatte bei 7 Frauen während verschiedener Phasen des Menstruationszyklus über 49 Std. in stündlichen Abständen den Serum-LH-Spiegel bestimmt. Dabei waren die Schwankungen in der Mitte des Zyklus besonders ausgeprägt.

Dasselbe berichtet S.Kapen et al. (15), der bei 12 normalen Frauen mit regulärem Zyklus während 1 - 4 Nächten in der Mitte des Zyklus die LH-Schwankungen bestimmte, 4 Frauen untersuchte er auch tagsüber.

Die Untersuchung von F.P. Alfort et al. (16), die die Plasmakonzentration von LH von 21 Uhr bis 7 Uhr bei 2 gesunden Männern, bei 2 Frauen mit normalem Zyklus sowie bei einem Mann über 48 Std. bestimmten, berichtet von häufigen Schwankungen. Neben der Abhängigkeit der Größe des Anstiegs von der Phase des Menstruationszyklus (14, 15) lassen die vorliegenden Tag- und Nacht-Studien keinen ausgeprägten Tag- und Nacht-Rhythmus erkennen.

Über die Häufigkeit der peaks gibt es etwas unterschiedliche Aussagen. Bei S.Kapen et al. (15) ist der mittlere Abstand zwischen den peaks 104 ± 46 min, nachts 144 ± 52 min, tagsüber 84 ± 40 min. Die durchschnittliche Anzahl von peaks während 8 Std. Schlaf war $4 \pm 2,3$. F.P. Alford et al. (16) stellte Abstände zwischen den peaks von 60 - 320 min fest.

Unsere Befunde zeigen die gleichen Unterschiede in der Häufigkeit der peaks bei den einzelnen Probanden, in 4 Stunden reicht die Häufigkeit von 0 bis 5 peaks. Allerdings sind 4 Stunden eine zu kurze Zeit, um genaue Aussagen über die Häufigkeit der peaks machen zu können.

Nach den vorliegenden und unserer eigenen Untersuchung ist es unmöglich, sich an Hand eines Serum-LH-Werts einer Person ein Bild über die Funktionsfähigkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse zu machen. Dazu ist die Untersuchung des Serum-LH-Spiegels zumindest über mehrere Stunden erforderlich.

Infolge der Bestimmungsmethode können die Normalbereiche kaum in absoluten Werten verglichen werden. Vergleichen können wir die Ergebnisse der verschiedenen Gruppen: Frauen in der Postmenopause, Frauen mit normalem Zyklus, Männer. Nach unseren Bestimmungen genauso wie nach den Bestimmungen von Odell (17) haben Frauen mit normalem Zyklus und Männer etwa gleiche Normalbereiche (wobei die zyklusabhängigen Schwankungen bei Frauen berücksichtigt werden mußten), während die Normalbereiche der Frauen in der Postmenopause 2- bis 3-fach höher liegen.

Die meisten der zitierten Autoren stimmen in der Ansicht überein, daß die unregelmäßigen spontanen LH-Anstiege für die Feinregulierung der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse von großer Bedeutung sind. Auch die Tatsache, daß die Schwankungsbreite bei Frauen in der Postmenopause und bei der Probandin M.K., die seit Jahren Ovulationshemmer einnahm, erheblich vermindert war, spricht für diese Annahme.

E ZUSAMMENFASSUNG

1. Nach schneller i.v.-Injektion von 25 μ g synthetischem LRF in wässriger Lösung bei 12 Normalpersonen, davon
 - 5 Frauen mit normalem Zyklus,
 - 2 Frauen in der Postmenopause und
 - 5 Männernzeigte sich bei allen innerhalb von 10 min ein deutlicher Anstieg des Serum-LH-Spiegels, der sein Maximum nach 20 - 40 min erreichte. Der Anstieg lag bei 130 % - 310 % des höchsten Basalwerts. Zwei Frauen in der Postmenopause hatten bei erhöhten Ausgangswerten wesentlich geringeren Anstieg (130 %) als Männer und Frauen mit normalem Zyklus. Die Steigerungsrate bei Frauen mit normalem Zyklus betrug durchschnittlich 184 %, bei Männern 229 %.
2. Bei der Untersuchung des Serum-LH-Spiegels über 4 Std. in 15 min Abständen bei 14 Normalpersonen, davon
 - 8 Männern,
 - 3 Frauen mit normalem Zyklus und
 - 3 Frauen in der Postmenopausezeigten sich bei 12 Probanden deutliche spontane Serum-LH-Anstiege. Dabei erreichten diese Anstiege bei einem Probanden bis zu 289 % des niedrigsten Wertes. Die Häufigkeit dieser Anstiege schwankte zwischen 0 und 5 innerhalb von 4 Std.

F LITERATURVERZEICHNIS

1. Schwarz, K.:
Pathophysiologie und Klinik der Hypophysentumoren.
In: Oestrogene. Hypophysentumoren. Springer-Verlag, Berlin/
Heidelberg/New York 1969, S.274
2. Vernon, L.G.:
The Hypothalamus: Physiology and clinical use of releasing factors.
In: Fertility and Sterility, Vol. 23, No.1, Januar 1972
3. Schally, A.V., A. Arimura, A.J. Kustin, H. Matsuo, Y. Baba,
T.W. Reding, R.M.G. Nair, L. Debeljuk, and W.F. White:
Gonadotropin - Releasing hormones: One peptide regulates secretion
of luteinizing and follicle stimulating hormones.
Science 173, 1036 (1971)
4. Nankin, H.R., and P. Troen:
Repetitive luteinizing hormone elevations in serum of normal man.
J.clin.Endocr. 33, 558 (1971)
5. Müller, H., und E.H. Graul:
Diagnostik mit Radioimmunoassays.
Dtsch.Ärzteblatt 12, 854 (1974)
6. Souvatzoglou, A.:
Zur klinischen Bedeutung der radioimmunologischen LH-Bestimmung
und der Stimulation der LH-Sekretion.
Habilitationsschrift, 1972
7. von zur Mühlen, A., J. Köbberling, U. Warnecke, H. Baiker:
Die Wirkung eines synthetischen "luteotropin releasing factor" auf
die Freisetzung von LH und FSH bei verschiedenen Funktionszustän-
den der Hypophyse.
Dtsch.med.Wschr. 97, 482 (1972)
8. Judd, H.L., R. Rebar, G. Vandenberg, and S.S.C. Yen:
Effect of Luteinizing Hormone-Releasing Factor on Leydig Cell
Function.
J.clin.Endocr.Metab. 38, 8 (1974)
9. Rebar, R., S.S.C. Yen, G. Vandenberg, F. Naftolin, Y. Ehara,
S. Engblom, K.J. Ryan, J. Rivier, M. Amoss, R. Guillemin:
Gonadotropin Responses to synthetic LRF: Dose-Response Relationship
in Men.
J.clin.Endocr.Metab. 36, 10 (1973)

10. Kastin, A.J., A.V. Schally, C. Gual, A.R. Midgley, jr.,
M.C. Miller, F. Flores:
Increased Release of LH after Administration of LH-RH to Men
pretreated with Clomiphene.
J.clin.Endocrin. 31, 689 (1970)
11. Gonzalez-Barcena, D., A.J. Kastin, Don S. Schalch, J.A. Bermudez,
D. Lee, A. Arimura, J. Ruelas, I. Zepeda, A.V. Schally:
Synthetic LH-Releasing-Hormone (LH-RH) Administered to Normal
Men by Different Routes.
J.clin.Endocrin.Metab. 37, 481 (1973)
12. Arimura, A., A.J. Kastin, A.V. Schally:
Immunoreactive LH-Releasing Hormone in Plasma: Midcycle Elevation
in Women.
J.clin.Endocrin.Metab. 38, 510 (1974)
13. Kastin, A.J., A.V. Schally, D. Gonzalez-Barcena, D.H. Coy,
M.C. Miller, H. Porias, Don S. Schalch:
Clinical Comparison of Natural LH-RH, Synthetic LH-RH, and
Two Analogues of LH-RH.
J.clin.Endocrin.Metab. 38, 801 (1974)
14. Midgley, A.R., jr., R.B. Jaffe:
Regulation of Human Gonadotropins: X.Episodic Fluctuation of
LH During the Menstrual Cycle.
J.clin.Endocrin. 33, 962 (1971)
15. Kapen, S., R. Boyar, L. Hellman, E.D. Weitzman:
Episodic Release of Luteinizing Hormone at Mid-menstrual Cycle
in Normal Adult Women.
J.clin.Endocrin.Metab. 36, 724 (1973)
16. Alford, F.P., H.W.G. Baker, H.G. Burger, D.M. de Kretser,
B. Hudson, M.W. Johns, J.P. Masterton, Y.C. Patel, G.C. Rennie:
Temporal Patterns of Integrated Plasma Hormone Levels During Sleep
and Wakefulness. II. Follicle Stimulating Hormone, Luteinizing
Hormone, Testosterone and Estradiol.
J.clin.Endocrin.Metab. 37, 848 (1974)
17. Odell, W.D., G.T. Ross, P.L. Rayford:
Radioimmunoassay for Luteinizing Hormone in Human Plasma or
Serum: Physiological Studies.
J.clin.Invest. 46, 248 (1967)

LEBENS LAUF

Am 10.11.1947 wurde ich als erstes Kind des Heinrich Metzger, Bürgermeister in Neu-Ulm, und seiner Ehefrau Anneliese Metzger, geborene Knab, in Neu-Ulm geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Straß und in Neu-Ulm. Im Frühjahr 1959 trat ich in das Mädchengymnasium Ulm ein, wo ich im Sommer 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Seit dem WS 1967/68 studiere ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München. Im Sommer 1973 beendete ich mein Medizinstudium mit der Ablegung der ärztlichen Prüfung.

Im November 1973 heiratete ich meinen Ehemann Tigris Seyfarth, der ebenfalls seine Medizinalassistentenzeit abgeschlossen hat und sich um eine Facharztausbildung in Chirurgie bemüht.

Am 31. Oktober 1974 hatte ich meine Medizinalassistentenzeit abgeschlossen und erhielt im November 1974 die Approbation. Seit 1. April 1975 arbeite ich in der Anästhesie-Abteilung und zentralen Intensivbehandlungseinheit des Städtischen Krankenhauses München-Neuperlach.

